

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 1 月 3 日 (03.01.2002)

PCT

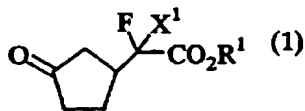
(10) 国際公開番号
WO 02/00595 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07C 69/716, 67/03, 67/317, 67/333, 67/347, 51/09, 51/43, 62/24, C07B 57/00 (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中里 篤郎 (NAKAZATO, Atsuro) [JP/JP]. 熊谷利仁 (KUMAGAI, Toshihito) [JP/JP]. 坂上一成 (SAKAGAMI, Kazunari) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 田口武夫 (TAGUCHI, Takeo) [JP/JP]; 〒192-0364 東京都八王子市南大沢 3-14-8-103 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/05551
- (22) 国際出願日: 2001 年 6 月 28 日 (28.06.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (74) 代理人: 弁理士 志賀正武, 外 (SHIGA, Masatake et al.); 〒169-8925 東京都新宿区高田馬場三丁目23番3号 ORビル Tokyo (JP).
- (30) 優先権データ:
特願2000-195240 2000 年 6 月 28 日 (28.06.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,

[続葉有]

(54) Title: INTERMEDIATE AND PROCESS FOR PRODUCING FLUORINATED CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE FROM THE SAME

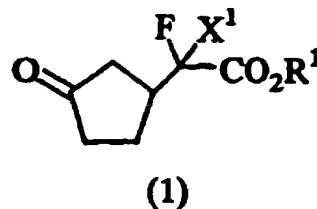
(54) 発明の名称: 中間体及びそれを用いた含フッ素カルボン酸誘導体の製造方法



(57) Abstract: A 2-fluoro-2-(3-oxocyclopentyl)acetate derivative represented by the formula (1). The compound is useful in the efficient synthesis of a 2-amino-6-fluorobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid derivative.

(57) 要約:

本発明は、



(1)

で表される 2-フルオロ-2-(3-オキシシクロペンチル)アセテート誘導体に関する。

本発明の化合物は、2-アミノ-6-フルオロビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体の効率的な合成に有用である。



PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

中間体及びそれを用いた含フッ素カルボン酸誘導体の製造方法

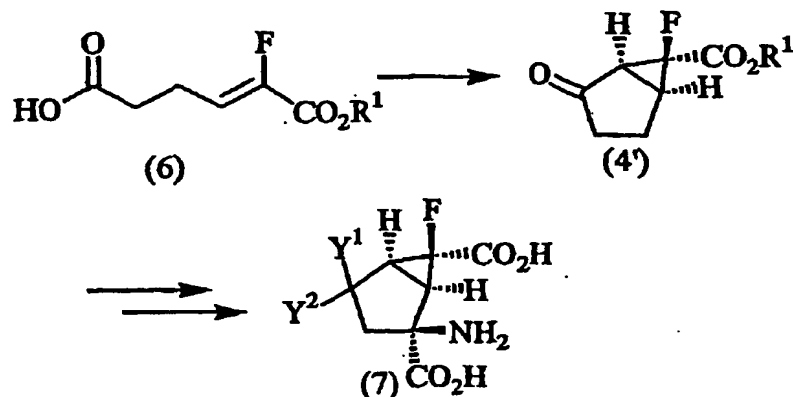
技術分野

本発明は、新規 2-フルオロ-2-(3-オキシシクロペンチル) アセテート誘導体、及び、これを用いた 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸誘導体の効率的な製造方法に関する。

背景技術

グルタミン酸受容体の一種であるメタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理的に 3つのグループに分類されている。その中で、グループ 2 (mGluR2 / mGluR3) は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデノシン 1リン酸 (cAMP) のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する (Trends Pharmacol. Sci., 14 13(1993)) ことから、グループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する化合物は、精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、及び／又は、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患に治療効果及び／又は予防効果を有するとされている。

本発明者らは、グループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する有用な化合物として 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン誘導体を既に見出している。そして、特開 2000-336071 号公報には、その製造方法として、下記に示すごとく、まずフルオロアクリル酸誘導体 (6) のカルボン酸部位を活性体とし、これをジアゾメタンと反応させた後、金属触媒の存在下反応させて重要中間体となるケトン体 (4') を得、その後、化合物 (7) へと誘導する合成方法が提案されている。



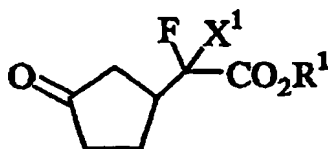
[上記反応式中、 Y^1 及び Y^2 は同一もしくは異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキルチオ基、 C_{3-8} シクロアルキルチオ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-5} アルキルチオ基、 C_{1-5} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基又は C_{3-8} シクロアルキル C_{1-5} アルコキシ基を示すか、一方が水素原子を示し他方が水酸基、 C_{1-5} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキルアルコキシ基又は C_{3-8} シクロアルキル C_{1-5} アルコキシ基を示すか、又は Y^1 及び Y^2 は一緒になって酸素原子、 $-X(CH_2)_nX-$ (X は酸素原子又は硫黄原子： n は2又は3)を示す]。

発明の開示

本発明の目的は、例えば精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、及び／又は、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患に治療効果及び／又は予防効果を有するグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体(7)の効率的な合成に有用な新規合成中間体及びその製造方法を提供することにある。

本発明者らは、鋭意検討した結果、2-シクロペンテン-1-オンより容易に供給される2-フルオロ-2-(3-オキソシクロペンチル)アセテート誘導体が、6-フルオロピシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体(7)の効率的な合成に有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明の一つの態様は、式 (1)



(1)

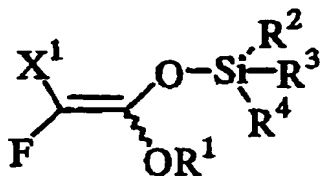
[式中、R¹は、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、チオール基、ホルミル基、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、C₁₋₆アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、(C₁₋₆アルコキシ)カルボニル基、アシル基、C₁₋₆アルコキシ基及びC₁₋₆アルキルチオ基からなる群から選択される1又は2以上の置換基によって置換されてもよい、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、アリール基、アリールC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆メルカプトアルキル基、テトラヒドロフラニル基又はテトラヒドロピラニル基を示し；X¹は塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す]で表される2-フルオロ-2-(3-オキシシクロペンチル)アセテート誘導体である。

また、本発明の他の態様は、式 (2)



(2)

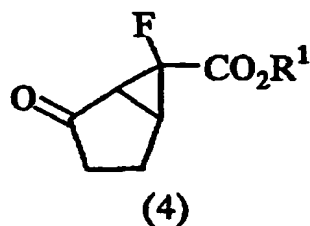
で表される2-シクロペンテン-1-オンと、式 (3)



(3)

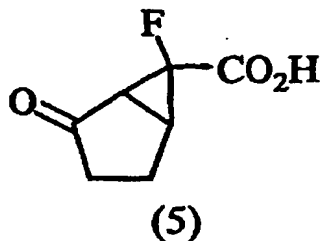
〔式中、 X^1 及び R^1 は前記と同様であり、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって C_{1-10} アルキル基又はアリール基を示す〕で表されるフルオロケテン シリル アセタール誘導体とを反応させる工程を含む、式(1)のアセテート誘導体の製造方法である。

そして、本発明の更に他の態様は、式(1)のアセテート誘導体を塩基処理する工程からなる、式(4)



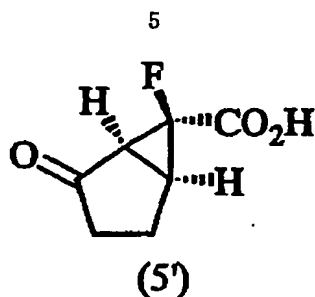
〔式中、 R^1 は前記と同様である〕で表される6-フルオロ-2-オキシビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-6-カルボン酸誘導体の製造方法である。

更にまた、本発明は、上記のようにして得られた式(4)の6-フルオロ-2-オキシビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-6-カルボン酸誘導体のエステル部位を加水分解して式(5)



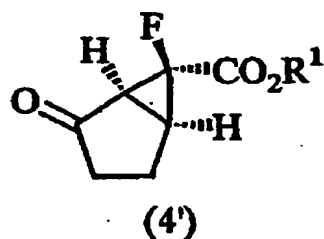
で表される、ジアステレオマー混合物としてのカルボン酸誘導体とする工程；

前記式(5)の化合物のジアステレオマーを分離し、式(5')



で表される化合物を得る工程；及び、

前記式（5'）の化合物のカルボン酸部位をエステル化する工程を含む、式（4'）



〔式中、R¹は前記と同様である〕で表される（+）、（-）及び（±）-6-フルオロ-2-オキソビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-6-カルボン酸誘導体の製造方法である。

本発明において使用される用語が以下に定義される。本発明において、「C_{n-m}」とは、その後に続く基がn～m個の炭素原子を有することを示す。

C₁₋₁₀アルキル基は、直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などである。

C₃₋₈シクロアルキル基は、炭素原子を3～8個有する環状アルキル基を示し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などである。

C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基は、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルチメル基、シクロヘキシルメチル基などである。

アリール基は、フェニル基、ナフチル基等であり、好ましくはフェニル基である。アリールC₁₋₆アルキル基は、少なくとも1つ以上のアリール基、好ましくはフェニル基、で置換された、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばベンジル基、ジフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基などである。

C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基は、C₁₋₆アルコキシ基とC₁₋₆アルキル基の複合した形態を有している。ここで、C₁₋₆アルコキシ基とは、直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を指し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などである。したがって、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基の例には、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、プロポキシエチル基、イソプロポキシエチル基、ブトキシエチル基、イソブトキシエチル基、ペンチルオキシエチル基、イソペンチルオキシエチル基などが含まれる。

C₁₋₆ヒドロキシアルキル基は、少なくとも1つのヒドロキシル基で置換されたC₁₋₆アルキル基を示す。したがって、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基の例には、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基などが含まれる。

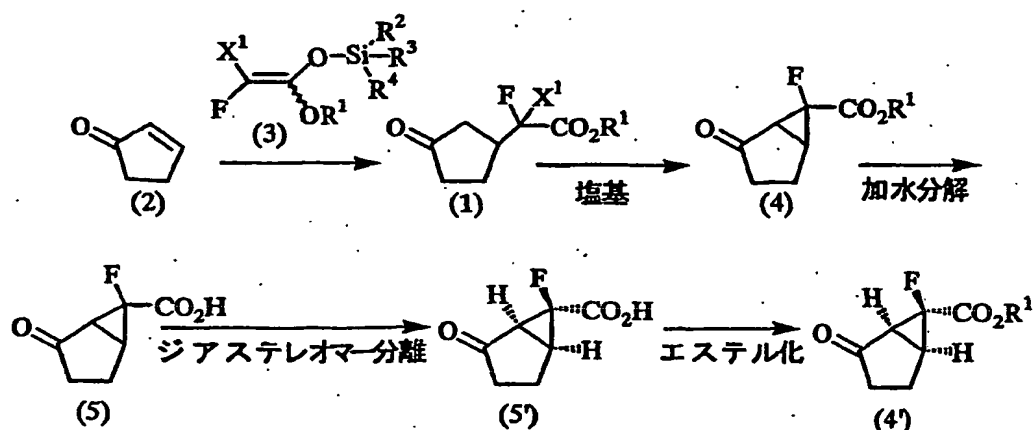
C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル基は、C₁₋₆アルキルチオ基とC₁₋₆アルキル基の複合した形態を有している。ここで、C₁₋₆アルキルチオ基とは、直鎖状又は分岐鎖状のアルキルチオ基を指し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、t-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基などである。したがって、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル基の例には、メチルチオメチル基、2-メチルチオエチル基などが含まれる。

C₁₋₆メルカプトアルキル基は、少なくとも1つのメルカプト基で置換されたC

1-6アルキル基を示す。したがって、C₁₋₆メルカプトアルキル基の例には、2-メルカプトエチル基、3-メルカプトプロピル基、2, 3-ジメルカプトプロピル基などが含まれる。

式(1)で示される本発明化合物においては、2つの不斉炭素原子が存在する。従って、本発明の化合物は光学活性体、そのエナンチオマー、ラセミ体等のエナンチオマー混合物およびジアステレオマー混合物として存在することができる。すなわち、本発明の化合物は式(1)で表される化合物の光学活性体、そのエナンチオマー、ラセミ体等のエナンチオマー混合物およびジアステレオマー混合物を全て含むものである。

本発明における式(1)の化合物は以下の反応によって製造することができる。以下の反応式中、R¹、R²、R³、R⁴、X¹は前記と同様であり、反応に用いられる一般的なエステル部位の加水分解およびカルボン酸部位のエステル化については、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に詳細に記載されており、この文献の開示は本明細書に組み込まれる。



まず、上記反応式に示されるように、2-シクロペンテン-1-オン(2)を、予め調製した式(3)で示されるフルオロケテン シリル アセタール誘導体と不活性溶媒中反応することによって、化合物(1)を得ることができる。

ここで、不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。本反応は、 -50°C から 50°C の温度範囲で、6時間から3日間反応することが好ましい。

ここで、化合物(1)がジアステレオマー混合物の場合は、例えば通常のシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーや再結晶法によって、各ジアステレオマーを分離することが出来る。また、化合物(1)がラセミ体等のエナンチオマー混合物の場合は、例えばセルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル担体を用いたHPLC法にて(+)および(−)の各光学活性体に光学分割することが出来る。また、 R^1 を一般的なエステル部位の加水分解(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に記載の方法)によって水素原子へと変換後、例えば(+)又は(−)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(−)-フェニルグリシノール、(+)又は(−)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(−)-アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアピエチルアミン等の光学活性なアミン類との塩とするか、或いは光学活性な一級或いは二級アミンとのアミド誘導体に導いても(+)および(−)の各光学活性体に光学分割することが出来る。

次に、化合物(1)を塩基の存在下、不活性溶媒中反応させることによって、化合物(4)に導くことが出来る。ここで塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類、例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基類、例えばナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシドなどの金属アルコラート類等を使用することができる。

ここで、不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン等のエ

ーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール係溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル係溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。本反応は0℃から50℃の温度範囲で、30分から12時間反応することが好ましい。

ここで、化合物(4)がジアステレオマー混合物の場合、例えば通常のシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーや再結晶法によって各ジアステレオマーに分離することができる。また、化合物(4)がラセミ体等のエナンチオマー混合物の場合は、例えばセルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル担体を用いたHPLC法にて(+)および(-)の各光学活性体にそれぞれ光学分割することが出来る。

次に、化合物(4)のR¹を一般的なエステル部位の加水分解(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に記載の方法)に従って水素原子へと変換することにより、化合物(5)へと導くことができる。

ここで、化合物(5)がジアステレオマー混合物の場合、例えば通常のシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーや再結晶法によって各ジアステレオマーに分離し、化合物(5')とすることができる。また、化合物(5')がラセミ体等のエナンチオマー混合物の場合は、例えばセルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル担体を用いたHPLC法、もしくは、(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-フェニルグリシノール、(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアピエチルアミン等の光学活性なアミン類との塩とするか、或いは光学活性な一級或いは二級アミンとのアミド誘導体に導いても(+)体および(-)体に光学分割することが出来る。

次に、化合物(5')のカルボン酸部位を一般的なエステル化(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に記載の方法)に従って化合物(4')へと導くことができる。

なお、化合物(4')は、例えば、特開2000-336071号公報に記載

される方法に従って、6-フルオロピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン誘導体 (7) に変換することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の代表的な実施例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

(2SR) エチル 2-ブロモ-2-フルオロ-2-[(1RS)-3-オキソシクロペンチル]アセテートおよび (2RS) エチル 2-ブロモ-2-フルオロ-2-[(1RS)-3-オキソシクロペンチル]アセテートの合成

窒素雰囲気下、クロトリエチルシラン 22.4 mL と亜鉛 8.0 g のアセトニトリル 250 mL の懸濁液中に、-20℃でジブロモフルオロ酢酸エチル 40.4 g を 2 時間かけて滴下し、さらに -20℃で 1.5 時間攪拌した。この反応溶液に、2-シクロペンテン-1-オン 5.0 g を滴下し、-20℃で 15 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸にてクエンチした後、減圧下濃縮した。反応液をジエチルエーテルにて 2 回抽出し、有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサノール-酢酸エチル = 10 : 1 ~ 8 : 1）にて精製し、(2SR) エチル 2-ブロモ-2-フルオロ-2-[(1RS)-3-オキソシクロペンチル]アセテート 6.2 g および (2RS) エチル 2-ブロモ-2-フルオロ-2-[(1RS)-3-オキソシクロペンチル]アセテート 4.4 g を得た。

(2SR) エチル 2-ブロモ-2-フルオロ-2-[(1RS)-3-オキソシクロペンチル]アセテート

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz)

z), 2.05–2.57 (6H, m), 3.05–3.36 (1H, m), 4.37 (2H, q, J=7.0 Hz)

MS (FAB) (Pos) m/e; 267 ($M^+ + 1$), 269 ($M^+ + 3$).

(2RS) エチル 2-ブロモ-2-フルオロ-2-[(1RS)-3-オキシシクロペンチル]アセテート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.81–2.73 (6H, m), 3.08–3.39 (1H, m), 4.39 (2H, q, J=7.2 Hz)

MS (FAB) (Pos) m/e; 267 ($M^+ + 1$).

実施例2

(1RS, 5RS, 6RS) エチル 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3.1.0] ヘキサネ-6-カルボキシレートおよび (1RS, 5RS, 6SR) エチル 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3.1.0] ヘキサネ-6-カルボキシレートの合成

(2SR) エチル 2-ブロモ-2-フルオロ-2-[(1RS)-3-オキシシクロペンチル]アセテート 1.00 g を N, N-ジメチルホルムアミド 5.0 mL に溶解し、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン 0.84 g を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を1M塩酸中に注ぎ、酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサネ-酢酸エチル=8:1) にて精製し、(1RS, 5RS, 6RS) エチル 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3.1.0] ヘキサネ-6-カルボキシレート 0.68 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.05–2.55 (4H, m), 2.59 (1H, d, J=6.6 Hz), 2.70–2.77 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7.1 Hz)

z)

MS (Ion Spray) (Pos) m/e ; 187 ($M^+ + 1$).

同様にして (2RS) エチル 2-ブロモ-2-フルオロ-2-[(1RS) -3-オキシシクロペンチル]アセテートから (1RS, 5RS, 6SR) エチル 6-フルオロ-2-オキシシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキシレートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.00-2.80 (6H, m), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)

MS (Ion Spray) (Pos) m/e ; 187 ($M^+ + 1$).

実施例 3

(-) - (1R, 5R, 6R) エチル 6-フルオロ-2-オキシシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキシレートおよび (+) - (1S, 5S, 6S) エチル 6-フルオロ-2-オキシシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

実施例 2 と同様にして得た、(1RS, 5RS, 6RS) エチル 6-フルオロ-2-オキシシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキシレート 919 mg を CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業、 $2.0 \times 25\text{ cm}$ 、Eluent : n-ヘキサン/2-プロパノール = 3 : 1、Flow Rate : 5.0 mL/min、Temp. : 室温、Detect : UV 210 nm) を用いた HPLC により分割し、(+) - (1S, 5S, 6S) エチル 6-フルオロ-2-オキシシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキシレート 423 mg および (-) - (1R, 5R, 6R) エチル 6-フルオロ-2-オキシシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキシレート 405 mg を得た。

(+) - (1S, 5S, 6S) エチル 6-フルオロ-2-オキシシクロ

[3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1. 33 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2. 05-2. 55 (4H, m), 2. 59 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 2. 70-2. 77 (1H, m), 4. 30 (2H, q, $J=7.1$ Hz)。

MS (Ion Spray) (Pos) m/e ; 187 (M^++1), 204 (M^++18), 209 (M^++23 , 100%)。

$t_R=5.65$ min. (CHIRALPAK AD 0.46X25cm, Eluent:n-Hexane/2-Propanol=3:1, Flow rate:1.0mL/min, Temp.:rt., Detect:UV210nm)

$[\alpha]_D^{27}=+27.98$ ($c=0.13$, CHCl_3)

(-) - (1R, 5R, 6R) エチル 6-フルオロ-2-オキシビシクロ

[3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキシレート

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1. 33 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2. 05-2. 55 (4H, m), 2. 59 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 2. 70-2. 77 (1H, m), 4. 30 (2H, q, $J=7.1$ Hz)。

MS (Ion Spray) (Pos) m/e ; 187 (M^++1), 204 (M^++18), 209 (M^++23 , 100%)。

$t_R=9.13$ min. (CHIRALPAK AD 0.46X25cm, Eluent:n-Hexane/2-Propanol=3:1, Flow rate:1.0mL/min, Temp.:rt., Detect:UV210nm)

$[\alpha]_D^{27}=-30.33$ ($c=0.16$, CHCl_3)

実施例4

(1RS, 5RS, 6RS) - 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸および (1RS, 5RS, 6SR) - 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸の合成

(1RS, 5RS, 6RS) エチル 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3.

1. 0] ヘキサン-6-カルボキシレート 0.17 g に、氷冷下、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 mL を滴下し、この温度のまま 2.5 時間攪拌した。反応液を濃塩酸にて pH を 1 とした後、クロロホルムにて 3 回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、(1RS, 5RS, 6RS) - 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 0.15 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.25 (5H, m), 2.76 (1H, dt, $J=6.1, 2.3$ Hz)

MS (ESI) (Negative) m/e ; 157 (M^+-1)。

同様にして (1RS, 5RS, 6SR) エチル 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキシレートから (1RS, 5RS, 6SR) - 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.87 (1H, m), 2.25 (3H, m), 2.72 (2H, m)

MS (ESI) (Negative) m/e ; 157 (M^+-1)。

実施例 5

(1RS, 5RS, 6RS) - 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸および (1RS, 5RS, 6SR) - 6-フルオロ-2-オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸の合成

(1) 窒素雰囲気下、クロロトリメチルシラン 18.6 mg と亜鉛 9.6 g のアセトニトリル 184 mL の懸濁液中に、 -20°C でジブロモフルオロ酢酸エチル 50.4 g を 45 分間かけて滴下し、さらに -20°C で 1 時間攪拌した。この反応溶液に、2-シクロペンテン-1-オン 10.0 g を滴下し、 -20°C で 15 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸にてクエンチした後、減圧下濃縮した。反応液をジエチルエーテルにて 2 回抽出し、有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水

溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=7：1）にて精製し、

（2SR）エチル 2-ブロモ-2-フルオロ-2-[(1RS)-3-オキシシクロペンチル]アセテートおよび（2RS）エチル 2-ブロモ-2-フルオロ-2-[(1RS)-3-オキシシクロペンチル]アセテートの混合物（約1.7：1）21.4 gを得た。

（2）（2SR）エチル 2-ブロモ-2-フルオロ-2-[(1RS)-3-オキシシクロペンチル]アセテートおよび（2RS）エチル 2-ブロモ-2-フルオロ-2-[(1RS)-3-オキシシクロペンチル]アセテートの混合物（約1.7：1）20.7 gをN,N-ジメチルホルムアミド105 mLに溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン16.5 gを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を1M塩酸中に注ぎ、酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=8：1）にて精製し、（1RS, 5RS, 6RS）エチル 6-フルオロ-2-オキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートおよび（1RS, 5RS, 6SR）エチル 6-フルオロ-2-オキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの混合物（約1.7：1）14.1 gを得た。

（1RS, 5RS, 6RS）エチル 6-フルオロ-2-オキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートおよび（1RS, 5RS, 6SR）エチル 6-フルオロ-2-オキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの混合物（約1.7：1）14.1 gに、氷冷下、1M水酸化ナトリウム水溶液83.4 mLを滴下し、この温度のまま1.5時間攪拌した。反応液を濃塩酸にてpHを1とした後、クロロホルムにて6回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、

（1RS, 5RS, 6RS）-6-フルオロ-2-オキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸および（1RS, 5RS, 6SR）-6-フルオ

ロー2-オキソピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸の混合物 (約 1.7:1) 10.6 g を得た。得られた混合物をクロロホルム 130 mL にて再結晶し、(1RS, 5RS, 6SR) - 6-フルオロ-2-オキソピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 1.7 g を得た。濾液を減圧下濃縮し、得られた混合物を酢酸エチル 27 mL にて再結晶を行い (1RS, 5RS, 6RS) - 6-フルオロ-2-オキソピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 3.7 g を得た。同様の操作を3回繰り返し、更に、(1RS, 5RS, 6SR) - 6-フルオロ-2-オキソピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸を 1.5 g、(1RS, 5RS, 6RS) - 6-フルオロ-2-オキソピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸を 2.4 g 得た。

(1RS, 5RS, 6RS) - 6-フルオロ-2-オキソピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.25 (5H, m), 2.76 (1H, dt, $J=6.1, 2.3\text{ Hz}$)

MS (ESI) (Negative) m/e ; 157 (M^+-1)。

(1RS, 5RS, 6SR) - 6-フルオロ-2-オキソピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.87 (1H, m), 2.25 (3H, m), 2.72 (2H, m)

MS (ESI) (Negative) m/e ; 157 (M^+-1)。

実施例6

(1RS, 5RS, 6RS) エチル 6-フルオロ-2-オキソピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボキシレート の合成

(1RS, 5RS, 6RS) - 6-フルオロ-2-オキソピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 1.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 5.0

mLに溶解し、炭酸水素ナトリウム 0.58gとヨウ化エチル1.5mLを加え、50℃にて一昼夜攪拌した。反応液を1M塩酸に注ぎ、酢酸エチルにて3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝8：1）にて精製し、（1RS, 5RS, 6RS）エチル 6-フルオロ-2-オキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 1.1gを得た。

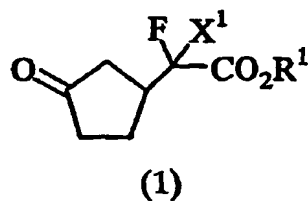
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.33 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.05–2.55 (4H, m), 2.59 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.70–2.77 (1H, m), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)

MS (Ion Spray) (Pos) m/e ; 187 ($\text{M}^+ + 1$)。

産業上の利用可能性

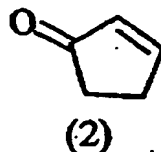
本発明によって、例えば精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、及び／又は、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患に治療効果及び／又は予防効果を有するグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体(7)の合成中間原料として有用である2-フルオロ-2-(3-オキシシクロペンチル)アセテート誘導体(1)が提供される。更に、この中間原料を用いることによって、効率的に2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体(7)を製造することが可能となる。

1. 式 (1)

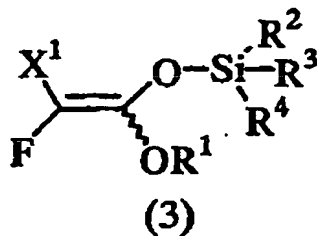


[式中、R¹は、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、アリール基、アリールC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆メルカプトアルキル基、テトラヒドロフランニル基又はテトラヒドロピラニル基を示し；X¹は塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す] で表される 2-フルオロ-2-(3-オキシシクロペンチル) アセテート誘導体。

2. 式 (2)



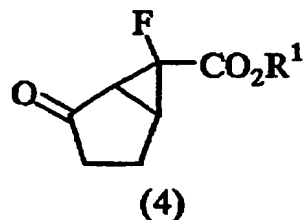
で表される 2-シクロペンテン-1-オンと、式 (3)



[式中、X¹及びR¹は前記と同様であり、R²、R³及びR⁴は、同一又は異なってC₁₋₁₀アルキル基又はアリール基を示す] で表されるフルオロケテン シリル

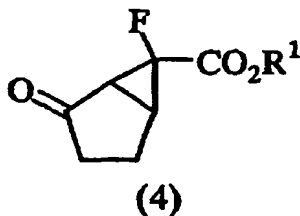
アセタール誘導体とを反応させる工程を含む、請求項 1 記載のアセテート誘導体の製造方法。

3. 請求項 1 記載のアセテート誘導体を塩基処理する工程からなる、式 (4)



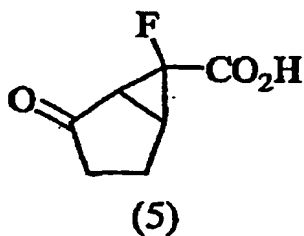
[式中、R¹は前記と同様である] で表される 6-フルオロ-2-オキシピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸誘導体の製造方法。

4. 請求項 1 記載のアセテート誘導体を塩基処理して、式 (4)



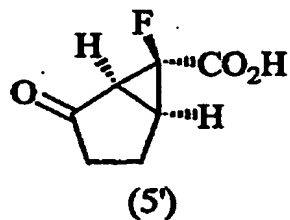
[式中、R¹は前記と同様である] で表される 6-フルオロ-2-オキシピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸誘導体とする工程；

前記式 (4) の化合物を加水分解して式 (5)



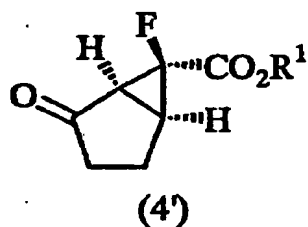
で表されるカルボン酸誘導体とする工程；

前記式（５）の化合物のジアステレオマーを分離し、式（５'）



で表される化合物を得る工程；及び、

前記式（５'）の化合物をエステル化する工程を含む、式（４'）



[式中、R¹は前記と同様である] で表される 6-フルオロ-2-オキシビシクロ
[3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸誘導体の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05551

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C69/716, 67/03, 67/317, 67/333, 67/347, 51/09, 51/43, 62/24, C07B57/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C69/00, 67/00, 51/00, 62/00, C07B57/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2000/012464 A1 (Taisho Pharmaceutical Co.), 09 March, 2000 (09.03.00), & EP 1110943 A1 & JP 2000-336071	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 September, 2001 (03.09.01)

Date of mailing of the international search report
18 September, 2001 (18.09.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

BEST AVAILABLE COPY

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07C69/716, 67/03, 67/317, 67/333, 67/347, 51/09, 51/43, 62/24, C07B57/00		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ C07C69/00, 67/00, 51/00, 62/00, C07B57/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
REGISTRY (STN), CA (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2000/012464 A1 (Taisho Pharmaceutical Co.) 9.3月.2000 (09.03.00) & EP 1110943 A1 & JP 2000-336071	1-4
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
03.09.01	18.09.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 前田 憲彦 (印) 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)